

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 02 April 1997 (02.04.97)	
International application No. PCT/EP96/03705	Applicant's or agent's file reference 9261/um
International filing date (day/month/year) 22 August 1996 (22.08.96)	Priority date (day/month/year) 23 August 1995 (23.08.95)
Applicant AMMON, Hermann, P., T. et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

13 March 1997 (13.03.97)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer M. Fourne-Godbersen
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 730.91.11

BEST AVAILABLE COPY

H

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHMAE, Kaname
Lions Building 2nd floor
3-14, Uchihiranomachi 2-chome
Chuo-ku
Osaka-shi
Osaka 540
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 09 February 1998 (09.02.98)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP96004	
International application No. PCT/JP96/03705	
International filing date (day/month/year) 19 December 1996 (19.12.96)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

OHMAE, Kaname
3F, Junkei Building
2-28, Minamisenba 2-chome
Chuo-ku
Osaka-shi
Osaka 542
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

06-262-0500

Facsimile No.

06-262-8961

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

Lions Building 2nd floor
3-14, Uchihiranomachi 2-chome
Chuo-ku
Osaka-shi
Osaka 540
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

06-946-3591

Facsimile No.

06-946-3593

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

M. Sakai

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

BEST AVAILABLE COPY

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP96/03705

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 15 April 1998 (15.04.98)	International filing date (day/month/year) 22 August 1996 (22.08.96)
International application No. PCT/EP96/03705	
Applicant AMMON, Hermann, P., T. et al	

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

_____ copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer L. Panakal</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AM DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9261/um	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 96/ 03705	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/08/1996	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/08/1995
Anmelder AMMON, Hermann P.T. et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,

☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,

☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.

☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr.

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/19 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 552 657 A (AMMON) 28.Juli 1993 ---	
A	INT. J. IMMUNOPHARMACOL., Bd. 14, Nr. 7, 1992, Seiten 1139-1143, XP000570505 A. KAPIL ET AL.: "Anticomplementary activity of boswellic acid: an inhibitor of C3-convertase of the classical complement pathway." ---	
A	INT. J. IMMUNOPHARMACOL., Bd. 11, Nr. 6, 1989, Seiten 647-652, XP000572594 M.L. SHARMA ET AL.: "Anti-arthritic activity of boswellic acids in bovine serum albumin(BSA)-induced arthritis." --- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Dezember 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20.12.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

KLAVER, T

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ANN. REV. MED., Bd. 36, 1985, Seiten 207-216, XP000570622 A. JANOFF: "Elastase in tissue injury." in der Anmeldung erwähnt -----	

Involvement on patent family members

EP 96/03705

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An

Weisert, Annekäte
KRAUS, WEISERT & PARTNER
Thomas-Wimmer-Ring 15
D-80539 München
ALLEMAGNE

EINGANG

09. MAI 1997

Patentanwälte
KRAUS & WEISERT

SCHRIFTLICHER BESCHIED

(Regel 66 PCT)

7/7

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

0 7. 05. 97

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

9261/um

ANTWORT FÄLLIG

innerhalb von 3 Monaten/Tagen ab
obigem Absendedatum

Internationales Aktenzeichen

PCT/ EP 96/ 03705

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)

22/08/1996

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

23/08/1995

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK

A61K31/19

Anmelder

AMMON, Hermann P.T. et al.

1. Dieser Bescheid ist der 1ste (erste usw.) schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde.

2. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

3. Der Anmelder wird **aufgefordert**, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen**.

- Wann?** Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).
- Wie?** Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen siehe Regeln 66.8 und 66.9.
- Dazu:** Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen siehe Regel 66.4.
Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis.
Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer siehe Regel 66.6.

Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheids erstellt.

4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der 23/12/1997.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+ 49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Prüfer

Formalsachbearbeiter
(einschl. Fristverlängerung)
Tel.

[Handwritten signatures]
J. Lausenmeyer

I. Grundlage des Bescheids

1. Dieser Bescheid wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht".)

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

☐ der Beschreibung, Seite/n _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Seite/n _____, eingereicht mit dem Antrag.
Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Ansprüche, Nr. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Nr. _____, in der nach Artikel 19 geänderten Fassung.
Nr. _____, eingereicht mit dem Antrag.
Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Zeichnungen, Blatt/Abb. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Blatt/Abb. _____, eingereicht mit dem Antrag.
Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung: Seite _____.
☐ Ansprüche: Nr. _____.
☐ Zeichnungen: Blatt/Abb. _____.

3. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erläuterungen zur Stützung dieser Feststellung

1. FESTSTELLUNG

Neuheit

Ansprüche 1-9 _____

Ansprüche _____

Erfinderische Tätigkeit

Ansprüche 1-9 _____

Ansprüche _____

Gewerbliche Anwendbarkeit

Ansprüche 1-9 _____

Ansprüche _____

2. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

1). Für die Beurteilung der Frage, ob die vorliegenden Ansprüche 1-4 gewerblich anwendbar sind, enthält der PCT keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand der Ansprüche, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es läßt jedoch Ansprüche zu, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

2). Die vorliegende Anmeldung betrifft die Verwendung von Boswelliasäure, sowie deren Derivaten und Salzen, zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Krankheiten, die aufgrund einer gesteigerten Leukozytenelastase- oder Plasminaktivität herrühren oder die durch eine gezielte Hemmung dieser Enzymaktivitäten behandelt werden können.

3). Folgende Dokumente werden in Zusammenhang mit dem Gegenstand der Anmeldung zitiert:

- D1: EP-A-552 657, offenbart die Verwendung von Boswelliasäuren zur Prophylaxe oder Behandlung von Entzündungserkrankungen, die mit einer gesteigerten Leukotrienbildung einhergehen. D1 erwähnt jedoch nicht den Zusammenhang einer Leukozytenelastase- oder Plasminaktivität im Zusammenhang mit Krankheiten wie etwa der zystischen Fibrose oder der chronischen Bronchitis. Auch können gemäß der Lehre von D1 die pathogene Aktivität der Leukozytenelastase oder des Plasmins nicht in Bezug zu einer gesteigerten Leukotrienbildung gebracht werden. Somit fällt die Lehre von D1 nicht in den Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.
- D2: Int. J. Immunopharmacol., 14(7), 1992, pp. 1139-1143, Kapil, A. et al., beschreibt die inhibierende Wirkung der Boswelliasäure auf das Komplementsystem, was sich letztlich als generell entzündungshemmend auswirkt. Der Zusammenhang von Leukozytenelastase- und Plasminaktivität mit konkreten Krankheitserscheinungen und deren erfolgreiche Behandlung mit Boswelliasäure wird hier jedoch nicht angesprochen.
- D3: Int. J. Immunopharmacol. 11(6), 1989, pp. 647-652, Sharma, M. L., et al., weist auf Boswelliasäure als vielversprechendes Mittel gegen Arthritis hin. Die orale Verabreichung von Boswelliasäuren soll dabei eine Verringerung der Leukozytenmenge bedingen. D3 stellt jedoch keinerlei Zusammenhang zwischen Leukozytenelastase/Plasmin und Boswelliasäure her.
- D4: Ann. Rev. Med. 36, 1985, pp. 207-216, Janoff, A., charakterisiert die Rolle der Elastase aus neutrophilen Granulozyten beim Abbau von Gewebe und hebt die Probleme

matik bei einer unkontrollierten Freisetzung dieses Enzyms mit der damit verbundenen Notwendigkeit von spezifischen Elastaseinhibitoren hervor. Die Eignung der Boswelliasäure zur Lösung dieser Problematik wird jedoch nicht angesprochen.

- 4). Zusammenfassend gesagt, wird der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung vom zitierten Stand der Technik weder gelehrt noch irgendwie nahegelegt. Die Lehre des Stands der Technik wie oben dargelegt kann so den Fachmann keinerlei Anhaltspunkt oder Anregung geben, um so auf den gegenwärtigen Gegenstand zu stoßen.

Somit erscheinen die Erfordernisse der Art. 33(2) und 33(3) des PCT erfüllt.

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

- 1). Die Ansprüche 3,4,7 und 8 scheinen, wie in Art. 6 des PCT gefordert, nicht vollständig von der Beschreibung gestützt zu sein.

PCT
28 February 1998 20 FEB 1998

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP96/03705
International Application No.

22 AUG 1996 (22.08.96)

International Filing Date

European Patent Office
PCT International Application

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 9261/um

Box No. I TITLE OF INVENTION

Use of Boswellic Acid and its Derivatives for Inhibiting Normal and Increased Leucocytic Elastase or Plasmin Activity

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

AMMON, Hermann P.T.
Im Kleeacker 30
72072 Tübingen
Germany

☒ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (i.e. country) of nationality:

DE

State (i.e. country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:



all designated States



all designated States except the United States of America



the United States of America only



the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SAFAYHI, Hasan
Eichenweg 5
72076 Tübingen
Germany

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

TR DE

State (i.e. country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:



all designated States



all designated States except the United States of America



the United States of America only



the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

WEISERT, Annekäte
Kraus, Weisert & Partner
Thomas-Wimmer-Ring 15
80539 München
Germany

Telephone No.

(089) 2 90 60-0

Facsimile No.

(089) 2 90 60-111

Teleprinter No.

5-212 156

☐ Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ **AP ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ **EA Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP European Patent:** AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albania | <input type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input type="checkbox"/> AM Armenia | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AT Austria | <input type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input type="checkbox"/> AU Australia | <input type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input type="checkbox"/> BR Brazil | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> NO Norway |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> PL Poland |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input type="checkbox"/> RO Romania |
| <input type="checkbox"/> DE Germany | <input type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estonia | <input type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spain | <input type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input type="checkbox"/> FI Finland | <input type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input type="checkbox"/> GE Georgia | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau | <input type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input type="checkbox"/> HU Hungary | <input type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesia | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> IS Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input type="checkbox"/> KR Republic of Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia | |
| <input type="checkbox"/> LS Lesotho | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☐
- ☐
- ☐

In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except the designation(s) of

The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIMFurther priority claims are indicated in the Supplemental Box ☐

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Country (in which, or for which, the application was filed)	Filing Date (day/month/year)	Application No.	Office of filing (only for regional or international application)
item (1) DE	August 23, 1995 (23.08.95)	195 31 067.5	
item (2)			
item (3)			

Mark the following check-box if the certified copy of the earlier application is to be issued by the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office (a fee may be required):

☐ The receiving Office is hereby requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s): _____
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / _____

Earlier search Fill in where a search (international, international-type or other) by the International Searching Authority has already been carried out or requested and the Authority is now requested to base the international search, to the extent possible, on the results of that earlier search. Identify such search or request either by reference to the relevant application (or the translation thereof) or by reference to the search request:

Country (or regional Office):

Date (day/month/year):

Number:

EP

07.03.96

RS 96476 DE

Box No. VIII CHECK LIST

This international application contains the following number of sheets:

1. request : 3 sheets
 2. description : 22 sheets
 3. claims : 2 sheets
 4. abstract : 1 sheets
 5. drawings : 2 sheets

Total : 30 sheets

This international application is accompanied by the item(s) marked below:

1. ☐ separate signed power of attorney
 2. ☐ copy of general power of attorney
 3. ☐ statement explaining lack of signature
 4. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):
 5. ☒ fee calculation sheet
 6. ☐ separate indications concerning deposited microorganisms
 7. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing (diskette)
 8. ☒ other (specify) copy stand. search report

Figure No. _____ of the drawings (if any) should accompany the abstract when it is published.

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

sgd. Dr. Walter Kraus

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	AUG 22 1996 (22.08.96)	2. Drawings:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		<input checked="" type="checkbox"/> received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		<input type="checkbox"/> not received:
5. International Searching Authority specified by the applicant: ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9261/um	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP96/03705	International filing date (day/month/year) 22 August 1996 (22.08.1996)	Priority date (day/month/year) 23 August 1995 (23.08.1995)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/19, 35/78		
Applicant AMMON, Hermann, P., T.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 13 March 1997 (13.03.1997)	Date of completion of this report 29 October 1997 (29.10.1997)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP96/03705

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1,3-13,15-22, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages 2,2a,14,14a, filed with the letter of 04 June 1997 (04.06.1997),
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 96/03705

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The PCT does not contain uniform criteria for assessing whether the present claims 1-4 have industrial applicability. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable the subject matter of claims to the medical use of a compound. However, it does accept claims to the first medical use of a known compound and the use of this compound for producing a drug for a new medical use.
2. The present invention relates to the use of boswellic acid and its derivatives and salts, for preparing drugs to treat diseases which are due to increased leukocytic elastase or plasmin activity or which can be treated by targeted inhibition of this enzymatic activity.
3. The following documents are cited in conjunction with the subject matter of the application:

D1: EP-A-552 657 discloses the use of boswellic acid for prevention or treatment of inflammatory diseases which are associated with increased leukotriene formation. However, D1 does not mention the relationship of leukocyte elastase or plasmin activity in conjunction with diseases such as cystic fibrosis or chronic bronchitis. Moreover, according to the teaching of D1, pathogenic activity of the leukocyte elastase or the plasmin cannot be linked with increased leukotriene formation. Consequently, the teaching of D1 is not covered by the subject matter of the present application.

D2: Int. J. Immunopharmacol., 14(7), 1992, pp. 1139-1143, Kapil, A. et al., describes the inhibiting action of the boswellic acid on the complement system, this having a general anti-inflammatory effect. However, the relationship of leukocyte elastase or plasmin activity with concrete symptoms and their successful treatment with boswellic acid are not discussed.

D3: Int. J. Immunopharmacol. 11(6), 1989, pp. 647-652, Sharma, M.L., et al., refers to boswellic acid as a multipurpose agent for arthritis. Oral administering of boswellic acid should therefore lead to a reduction in the leukocytic quantity. However, D3 does not produce any link between leukocyte elastase or plasmin and boswellic acid.

D4: Ann. Rev. Med. 36, 1985, pp.207-216, Janoff, A., characterises the role of elastase from neutrophilic granulocytes in decomposing tissue and raises the

problem in the case of uncontrolled release of this enzyme with the associated need for specific elastase inhibitors. However, the suitability of the boswellic acid for solving the problem addressed is not discussed.

4. In short, the citations do not provide the teaching or suggest in any way the subject matter of the present application. The teaching of the prior art as explained above cannot provide a person skilled in the art with any clue or inducement which lead to the present subject matter. Consequently, the requirements of PCT Article 33(2) and (3) appear to have been met.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

28 Rec'd PCT/PTO 20 FEB 1998
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9261/um	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 96/ 03705	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/08/1996	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/08/1995
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/19		
Anmelder AMMON, Hermann P.T. et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13/03/1997	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29. 10. 97
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Tel.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Intern. application No.

PCT/EP96/03705

I. Basis of the report

1. This report has been drawn up on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1, 3-13, 15-22, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages 2, 2a, 14, 14a _____, filed with the letter of 4-6-97____,
pages _____, filed with the letter of _____,

☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____,

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____.
☐ the claims, Nos. _____.
☐ the drawings, sheets/fig _____.

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Intern. application No.

PCT/EP96/03705

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 1-9 _____	YES
	Claims _____	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1-9 _____	YES
	Claims _____	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-9 _____	YES
	Claims _____	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

- 1). Für die Beurteilung der Frage, ob die vorliegenden Ansprüche 1-4 gewerblich anwendbar sind, enthält der PCT keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand der Ansprüche, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es läßt jedoch Ansprüche zu, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.
- 2). Die vorliegende Anmeldung betrifft die Verwendung von Boswelliasäure, sowie deren Derivaten und Salzen, zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Krankheiten, die aufgrund einer gesteigerten Leukozytenelastase- oder Plasminaktivität herrühren oder die durch eine gezielte Hemmung dieser Enzymaktiväten behandelt werden können.

3). Folgende Dokumente werden in Zusammenhang mit dem Gegenstand der Anmeldung zitiert:

D1: EP-A-552 657, offenbart die Verwendung von Boswelliasäuren zur Prophylaxe oder Behandlung von Entzündungserkrankungen, die mit einer gesteigerten Leukotrienbildung einhergehen. D1 erwähnt jedoch nicht den Zusammenhang einer Leukozytenelastase- oder Plasminaktivität im Zusammenhang mit Krankheiten wie etwa der zystischen Fibrose oder der chronischen Bronchitis. Auch können gemäß der Lehre von D1 die pathogene Aktivität der Leukozytenelastase oder des Plasmins nicht in Bezug zu einer gesteigerten Leukotrienbildung gebracht werden. Somit fällt die Lehre von D1 nicht in den Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

D2: Int. J. Immunopharmacol., 14(7), 1992, pp. 1139-1143, Kapil, A. et al., beschreibt die inhibierende Wirkung der Boswelliasäure auf das Komplementsystem, was sich letztlich als generell entzündungshemmend auswirkt. Der Zusammenhang von Leukozytenelastase- und Plasminaktivität mit konkreten Krankheitserscheinungen und deren erfolgreiche Behandlung mit Boswelliasäure wird hier jedoch nicht angesprochen.

D3: Int. J. Immunopharmacol. 11(6), 1989, pp. 647-652, Sharma, M. L., et al., weist auf Boswelliasäure als vielversprechendes Mittel gegen Arthritis hin. Die orale Verabreichung von Boswelliasäuren soll dabei eine Verringerung der Leukozytenmenge bedingen. D3 stellt jedoch keinerlei Zusammenhang zwischen Leukozytenelastase/Plasmin und Boswelliasäure her.

D4: Ann. Rev. Med. 36, 1985, pp. 207-216, Janoff, A., charakterisiert die Rolle der Elastase aus neutrophilen Granulozyten beim Abbau von Gewebe und hebt die Proble-

matik bei einer unkontrollierten Freisetzung dieses Enzyms mit der damit verbundenen Notwendigkeit von spezifischen Elastaseinhibitoren hervor. Die Eignung der Boswelliasäure zur Lösung dieser Problematik wird jedoch nicht angesprochen.

- 4). Zusammenfassend gesagt, wird der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung vom zitierten Stand der Technik weder gelehrt noch irgendwie nahegelegt. Die Lehre des Stands der Technik wie oben dargelegt kann so den Fachmann keinerlei Anhaltspunkt oder Anregung geben, um so auf den gegenwärtigen Gegenstand zu stoßen. Somit erscheinen die Erfordernisse der Art. 33(2) und 33(3) des PCT erfüllt.

LEUCOCYTIC ELASTASE

Replaced by
Article 34
Rec'd on 20 Feb 1998

Occurrence and biological activity of human leucocytic elastase

Human leucocytic elastase (HLE; EC 3.4.21.37) is a glycoprotein having protease activity. It is stored in inactivated form in neutrophilic granulocytes (PMNL) of humans, released from granules of these cells upon activation of the neutrophilic granulocytes and, as enzyme (serine protease), it then catalyzes the proteolytic degradation of elastin, collagen, fibronectin and further proteins.

Pathophysiological significance

Together with other inflammatory mediators, the serine protease activity of human leucocytic elastase takes part in the formation and maintenance of pathologic changes and the aggravation of such processes - particularly due to the degradation of components of the framework of many organs and tissues. In so far, human leucocytic elastase is attributed to play a part in the following diseases of humans (for a survey: cf. Janoff, Annu. Rev. Med. 36: 207-216, 1985):

- pulmonary emphysema, acute respiratory distress syndrome, shock lung,
- cystic fibrosis (mucoviscidosis),
- chronic bronchitis,
- glomerulonephritis,
- rheumatoid arthritis.

In general, participation of human leucocytic elastase is postulated in catabolic processes of inflammations of various genesis, which are accompanied by neutrophilic granulocyte infiltration. From basic findings obtained in connection with isolated cells, it can be concluded that it plays a part in the endotoxin-triggered hepatic damage

depending on the severity of the disease, the weight of the patient to be treated and the duration of treatment.

Unit doses may be administered one to four times daily, for example. The accurate dose depends on the way of administration, the condition to be treated, the patient's weight, etc. By nature, it may be required to vary the dose as a matter of routine, depending on the age and weight of the patient as well as the severity of the condition to be treated.

The preparations used according to the invention can be formulated in known manner by using one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents. The preparations can be formulated for oral, parenteral, rectal or intranasal administration or in a way suitable for administration by inhalation or insufflation. Preparations of the compounds for oral administration are preferred.

The pharmaceutical preparations for oral administration may be available in the form of tablets or capsules, for example, which are produced according to methods known per se with pharmaceutically acceptable diluents, such as binders (pregelatinized corn starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methyl cellulose, for example), fillers (e.g. lactose, saccharose, mannitol, corn starch, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. stearic acid, polyethylene glycol, magnesium stearate, talcum or silicon dioxide); disintegrating agents (e.g. potato starch, sodium starch glycolate or sodium carboxymethyl cellulose); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulfate). The tablets can be coated according to methods known per se. Liquid preparations for oral administration may be available in the form of e.g. aqueous or oily solutions, syrups, elixirs, emulsions or suspensions, or they may be available as dry product for the constitution with water or another suitable carrier prior to use. Such liquid preparations can be produced according to methods known per se with